

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir gabapentín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirbyggjandi gögnum, þ.m.t. tilkynningum eftir markaðssetningu og yfirferð birtra vísindagreina, eru nægar vísbendingar um orsakasamhengi milli útsetningar fyrir gabapentín í móðurkviði og fráhrarfsheilkennis nýbura. Auk þess getur samhliða útsetning fyrir gabapentín og ópíóíðum í móðurkviði aukið hættuna á fráhrarfsheilkenni nýbura. PRAC leggur því til að upplýsingar um lyfið verði uppfærðar.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna, þ.m.t. tilkynninga eftir markaðssetningu, getur misnotkun og ávanabinding gabapentíns einnig komið fram hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um misnotkun vímuefna og í tengslum við meðferðarskammta gabapentíns. Því er talið nauðsynlegt að nota sterkari varnaðarorð um misnotkun og ávanabindingu. Fyrirhuguð uppfærsla á upplýsingum um gabapentín er í samræmi við fyrri uppfærslur lyfjaupplýsinga um pregabalín hvað þetta varðar (sjá EMEA/H/C/000546/LEG/057 og EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Í nýlegum birtum vísindagreinum hefur fráhrarfseinkennum gabapentínóíða verið lýst sem svipuðum og fráhrarfseinkennum benzódíazepína og áfengis. Gabapentínóíðar geta leitt til umtalsverðrar líkamlegrar ávanabindingar (þol og fráhörf) og merkja um sálræna ávanabindingu, þ.e. fýsn, stjórn á notkun tapast, ásækni í lyf - sem öll sýna megininkennum fíknar (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Við skoðun á 161 tilviki hjá sjúklingum sem ekki höfðu sögu um geðsjúkdóma eða vímuefnanotkun, komst markaðsleyfishafinn Pfizer að þeirri niðurstöðu að greint hafi verið frá fráhrarfseinkennum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð var hætt.

Fráhrarfseinkennum gætu bent til ávanabindingar og hafa klínísku þýðingu. Þar sem skýr varnaðarorð um hugsanleg fráhrarfseinkennum koma ekki fram í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs telur PRAC að núverandi textar séu ófullnægjandi og leggur til að upplýsingum sé bætt við kafla 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs í samræmi við upplýsingar um pregabalín, þ.m.t. upplýsingum um frekari fráhrarfseinkennum sem lýst var í birtum vísindagreinum og lýsingum á tilfellum.

Greint hefur verið frá húðþekjudrepslosi í birtum vísindagreinum og í gögnum markaðsleyfishafa um öryggi, þar sem ekki er hægt að útiloka þátt gabapentíns. Stevens-Johnson heilkenni er skráð sem aukaverkun þar sem tíðni er ekki þekkt í lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda gabapentín. Klínísk tenging er milli Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudrepsloss og einkennum þeirra skarast; meinafræðilegur og lífeðlisfræðilegur verkunarháttur og klínísk einkennum eru þau sömu en húðþekjudrepslos tekur til stærra líkamsyfirborðs (>30%). Frá klínísku sjónarhorni er ekki talið skynsamlegt að gera skýra aðgreiningu milli Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudrepsloss þar sem hið fyrrnefnda getur þróast yfir í húðþekjudrepslos. Einnig hefur verið greint frá skörun Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudrepslosi fyrir gabapentín. PRAC telur því að upplýsa skuli hættuna á Stevens-Johnson heilkenni / húðþekjudrepslosi á fullnægjandi hátt í lyfjaupplýsingum og að hún eigi að vera í samræmi við nýlega uppfærðar lyfjaupplýsingar („signal procedure“) um gabapentínóíðlyfið pregabalín.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir gabapentín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda gabapentín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda gabapentín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

...

Tilkynnt hefur verið um fráhvarfsheilkenni nýbura hjá nýburum sem útsettir voru fyrir gabapentíni í móðurkviði. Samhliða útsetning fyrir gabapentíni og ópíóíðum á meðgöngu getur aukið hættuna á fráhvarfsheilkenni nýbura. Fylgjast skal náið með nýburum.

- Kafli 4.4:

Röng notkun, hugsanleg misnotkun og ávanabinding

Gabapentín getur valdið lyfjaávana, sem getur komið fram við ráðlagða skammta. Greint hefur verið frá tilvikum misnotkunar og rangrar notkunar. Meiri hættu getur verið á að sjúklingar með sögu um misnotkun vímuefna noti gabapentín á rangan hátt, misnoti það og þrói með sér ávanabindingu; nota skal gabapentín með varúð hjá þessum sjúklingum. Áður en gabapentíni er ávísað skal meta vandlega hættu á rangri notkun, misnotkun eða ávanabindingu sjúklings.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá meðferð með gabapentíni með tilliti til einkenna rangrar notkunar, misnotkunar eða ávanabindingar, svo sem þols, aukningar skammta og ásækni í lyf. Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun og lyfjaávana í gögnum eftir markaðssetningu. Meta skal sjúklinga vandlega með tilliti til sögu um lyfjamisnotkun og fylgjast með þeim með tilliti til hugsanlegra einkenna um misnotkun á gabapentíni, t.d. ásækni í lyf, hækkun skammta og þolmyndun.

- Kafli 4.8:

Í flokkun eftir líffærum skal bæta við eftirfarandi aukaverkunum undir Geðræn vandamál með tíðnina „tíðni ekki þekkt“: Lyfjaávani

- Kafli 4.4 fyrir neðan undirkaflann „Misnotkun og ávanabinding“

Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með gabapentíni hefur verið hætt. Fráhvarfseinkenni geta komið fram skömmu eftir að töku er hætt, yfirleitt innan 48 klukkustunda. Algengustu einkenni sem greint hefur verið frá eru m.a. kvíði, svefnleysi, ógleði, verkir, svitamyndun, skjálfti, höfuðverkur, þunglyndi, óeðlileg líðan, sundl og lasleiki. Ef fráhvarfseinkenni koma fram eftir að meðferð með gabapentíni er hætt getur það bent til lyfjaávana (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar. Ef hættu þarf notkun gabapentíns er mælt með því að notkun sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku, óháð ábendingu (sjá kafla 4.2).

- Kaflí 4.8

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	þreyta, hiti
Algengar	bjúgur á útlimum, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, verkur, slappleiki, flensuheilkenni
Sjaldgæfar	útbreiddur bjúgur
Tíðni ekki þekkt	<i>fráhrarfseinkenni* (aðallega kvíði, svefnleysi, ógleði, verkir, sviti), [...]</i>

- Lýsing undir töflu aukaverkana:

Lýsing undir töflu aukaverkana:

***Fráhrarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með gabapentíni hefur verið hætt. Fráhrarfseinkenni geta komið fram skömmu eftir að töku er hætt, yfirleitt innan 48 klukkustunda. Algengustu einkenni sem greint hefur verið frá eru kvíði, svefnleysi, ógleði, verkir, svítamyndun, skjálfti, höfuðverkur, þunglyndi, óeðlileg líðan, sundl og lasleiki (sjá kafla 4.4). Ef fráhrarfseinkenni koma fram eftir að meðferð með gabapentíni er hætt getur það bent til lyfjaávana (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar. Ef hætta þarf notkun gabapentíns er mælt með því að notkun sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku, óháð ábendingu (sjá kafla 4.2).**

- Kaflí 4.4:

Lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)

Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum, altækum ofnæmisviðbrögðum svo sem lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) hjá sjúklingum sem taka flogaveikilyf, þ.m.t. gabapentín (sjá kafla 4.8).

Mikilvægt er að hafa í huga að ofnæmíseinkennum eins og hiti eða eitlastækkanir geta komið snemma fram jafnvel þó útbrot séu ekki sýnileg. Ef slík teikn eða einkenni eru til staðar skal meta sjúklinginn tafarlaust. Hætta skal notkun gabapentíns ef ekki er hægt að finna aðra orsök fyrir teiknum eða einkennum.

Alvarleg húðviðbrögð (SCAR)

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (SCAR) í tengslum við meðferð með gabapentíni, m.a. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi og lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um þessi teikn og einkenni og hafa náið eftirlit með þeim hvað varðar húðviðbrögð. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara húðviðbragða koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með gabapentíni og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Ef sjúklingur hefur fengið alvarleg viðbrögð á borð við Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum við notkun á gabapentíni má sjúklingur aldrei hefja meðferð með gabapentíni að nýju.

- Kaflí 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun í líffæraflokknum Húð og undirhúð og breyta röð sem hér segir:

Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson-heilkenni, húðþekjudrepslos, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (sjá kafla 4.4), regnbogaroði, ofnæmisbjúgur, hármíssir

Fylgiseðill

- Kafli 2:

Meðganga

[...]

Notkun gabapentíns á meðgöngu getur leitt til fráhvarfseinkenna hjá nýfæddum börnum. Hættan getur aukist þegar gabapentín er tekið ásamt ópíóíðverkjalyfjum (lyf við miklum verkjum).

- Kafli 2:

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en <heiti lyfs> er notað

- [...]

- Láttu lækinn vita áður en þú notar þetta lyf ef þú hefur einhvern tímann misnotað eða verið háð(ur) áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða ólöglegum vímuefnum; það getur þýtt að meiri hættu sé á að þú verðir háð(ur) <heiti lyfs>.

[...]

Ávanabinding

Sumir einstaklingar geta orðið háðir <heiti lyfs> (þurfa að halda áfram að taka lyfið). Þeir geta fengið fráhvarfseinkenni þegar notkun <heiti lyfs> er hætt (sjá kafla 3, „Hvernig nota á <heiti lyfs>“ og „Ef hætt er að nota <heiti lyfs>“). Ef þú hefur áhyggjur af því að verða háð(ur) <heiti lyfs> er mikilvægt að þú ráðfærir þig við lækinn.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum meðan þú notar <heiti lyfs> gæti það verið merki um að þú sért orðin(n) háð(ur) lyfinu.

- Þér finnst þú þurfa að taka lyfið lengur en lækinn þinn telur

- Þér finnst þú þurfa að taka meira en ráðlagðan skammt

- Þú notar lyfið af öðrum ástæðum en því var ávísað

- Þú hefur gert endurteknar, árangurslausar tilraunir til að hætta að nota lyfið eða hafa stjórn á notkun þess

- Þér líður illa þegar þú hættir að taka lyfið og betur þegar þú tekur lyfið aftur

Ef þú tekur eftir einhverju af þessu skaltu ræða við lækinn um bestu meðferðina fyrir þig, þar á meðal hvenær rétt er að hætta og hvernig á að gera það á öruggan hátt.

[...]

3. Hvernig nota á <heiti lyfs>

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Ekki taka meira af lyfinu en lækinn hefur ávísað.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Að verða háður <heiti lyfs> („lyfjaávani“)
- Kaflí 3:

Ef hætt er að nota <heiti lyfs>

Ekki hætta að taka Neurotonin nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það. Ekki hætta skyndilega að taka <heiti lyfs>. Ef þú vilt hætta að taka <heiti lyfs> skaltu fyrst ræða það við lækinn. Hann mun segja þér hvernig á að gera það. Ef meðferð er hætt skal hætta notkuninni smám saman á að minnsta kosti einni viku. Ef þú hætir skyndilega að taka Neurontin eða þú gerir það áður en lækinn segir þér það eykst hættan á krömpum. Eftir að þú hætir skammtíma- eða langtímameðferð með <heiti lyfs> þarftu að hafa í huga að þú gætir fundið fyrir ákveðnum aukaverkunum, svokölluðum fráhvarfseinkennum. Þessi áhrif geta verið krampar, kvíði, erfiðleikar með svefn, ógleði, verkur, svitamyndun, skjálfti, höfuðverkur, þunglyndi, óeðlileg líðan, sundl og almenn vanlíðan. Þessi áhrif koma venjulega fram innan 48 klukkustunda eftir að notkun <heiti lyfs> er hætt. Þú skalt leita til læknis ef þú finnur fyrir fráhvarfseinkennum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Kaflí 4 í fylgiseðli:

- Kaflí 4:

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- að verða háður <heiti lyfs> („lyfjaávani“)

Eftir að þú hætir skammtíma- eða langtímameðferð með <heiti lyfs> þarftu að hafa í huga að þú gætir fundið fyrir ákveðnum aukaverkunum, svokölluðum fráhvarfseinkennum (sjá „Ef hætt er að nota <heiti lyfs>“).

- Kaflí 2

Mjög lítill hluti einstaklinga sem taka Neurontin fá ofnæmisviðbrögð eða hugsanlega alvarleg húðviðbrögð, sem geta þróast yfir í alvarlegri vandamál ef þeir fá ekki meðferð. Þú þarft að þekkja einkennin sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur <heiti lyfs>.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum í tengslum við notkun gabapentíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS). Hættu að taka gabapentín og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við einhverju einkennum þessara alvarlegu húðviðbragða, sem lýst er í kafla 4.

Eftirfarandi texta skal bæta við sem fyrstu málsgrein í kafla 4 í fylgiseðli, undir eftirfarandi fyrisögn:

- **Kafli 4**

Hættið meðferð með <heiti lyfs> og leitið tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver eftirfarandi einkenna:

- **rauðleita flata flekki sem líkjast skotskífu eða hringlaga bletti á bók, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum. Hækkaður líkamshiti og flensulík einkenni eru stundum undanfari þessara alvarlegu húðútbrot (Stevens-Johnson heilkennis, húðþekjudrepsloss).**
- **Útbreidd útbrot, háan líkamshita og stækkaða eitla (lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) eða lyfjaofnæmisheilkenni).**

Eftir markaðssetningu <heiti lyfs> hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

- ~~Hópur aukaverkana sem getur innihaldið bólga eitla (stakir litlir upphækkaðir hnútar undir húð), hiti, útbrot og bólga í lifur sem gerist samtímis~~

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2022
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	27. nóvember 2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	26. janúar 2023